Aus der medizinischen Klinik des Karl-Olga Krankenhauses
in Suttgart
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Dennig

TOXOPLASMOSE UND GRAVIDITÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
URSULA BRIXNER
aus Stuttgart

1962

7036

Aus der medizinischen Klinik des Karl-Olga Krankenhauses
in Suttgart
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Dennig

TOXOPLASMOSE UND GRAVIDITÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
URSULA BRIXNER
aus Stuttgart

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. E. Tonutti

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Dennig

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
A. Eigene Fälle	7
B. Besprechung unserer Fälle	19
C. Literaturstudium über Toxoplasmose-infektion während der Gravidität	
I. Möglichkeiten der Übertragung	25
II. Einmaliges oder mehrmaliges Vorkommen toxoplasmotischer Kinder, Totgeburten oder Aborte bei derselben Frau ?	31
D. Über die Behandlung	
I. Entwicklung der Therapie	37
II. Indikation und Durchführung der Behandlung bei Schwangeren	40
E. Problem und Diskussion der Prophylaxe	42
F. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	47

Einleitung

Der Erreger der Toxoplasmose wurde im Jahre 1900 erstmals von LAVERAN (1) beim Reisvogel entdeckt. 1908 beobachteten ihn NICOLLE und MANCEAUX (2) bei einem Gundi und nannten ihn wegen seiner bogenförmigen Gestalt und nach diesem Wirtstier "Toxoplasma gondii".

1935 gelang es SABIN (3), den Erreger aus einem Meerschweinchen zu isolieren und experimentell seine Pathogenität auch für Mäuse, Hühner und Rhesusaffen nachzuweisen. SABIN und OLITSKY (4) stellten dann an einem kranken Rhesusaffen fest, dass gegen die Toxoplasmen Antikörper gebildet werden. Sie benützten diese Beobachtung zur Entwicklung des Kaninchenhauttestes oder Neutralisationstestes. Er beruht auf einer gleichzeitigen Injektion von virulenten Toxoplasmen und Serum infizierter Affen unter die Kaninchenhaut, wonach infolge einer teilweisen Neutralisation der Toxoplasmen durch die Antikörper die lokale entzündliche Reaktion weniger ausgeprägt auftritt.

Nachdem das Toxoplasma in der Tierpathologie nahezu 40 Jahre bekannt war, beschrieben WOLF und COWEN (5) eine neue menschliche Erkrankung, deren Erreger sie "Enzephalitozoon hominis" nannten. Sie fanden den Parasiten im Liquor eines Neugeborenen mit Enzephalomyelitis, Hydrozephalus und Chorioretinitis. Nach dem Tode des Kindes gelang ihnen der Erregernachweis in histologischen Präparaten des Zentralnervensystems und der Retina. Später identifizierte man das Enzephalitozoon hominis mit dem Toxoplasma gondii.

1939 beschrieben WOLF, COWEN und PAIGE (6) den zweiten Fall eines erkrankten Säuglings, der am 31. Tag starb. Es gelang ihnen, den Erreger aus Gewebssuspensionen auf Mäuse, Meerschweinchen und Kanin-

chen zu überimpfen.
Ein Jahr später diagnostizierten PINKERTON und WEINMANN (7) zum ersten Mal eine akute, generalisierte, tödlich verlaufende Toxoplasmoseerkrankung bei einem Erwachsenen.
Weitere Publikationen folgten und haben uns über die Klinik und Verlaufsform Kenntnisse vermittelt (8, 9).

Bei der konnatalen Toxoplasmose unterscheiden wir die häufigere enzephalitische Form mit der charakteristischen Trias von Hydrozephalie, Chorioretinitis und intrazerebralen Verkalkungen und die viszerale Form, die sich in interstitieller Pneumonie, Darmerkrankungen (Enterocolitis toxoplasmotica), Myokardschäden oder Ikterus und Hepato-Splenomegalie äussert. Bei beiden Formen kommen akute, subakute oder chronische Verläufe vor (8).

Die konnatale Toxoplasmose verursacht meist viel schwerere Schäden als die postnatal erworbene. FRANKE (10) hält deshalb die Toxoplasmen besonders pathogen für die heranwachsende Frucht. FRENKEL (11) sieht in den niederen Antikörpertitern im Liquor günstige Bedingungen für die Ansiedlung der Parasiten im Zentralnervensystem und erklärt so die schweren Gehirnveränderungen. Die Art der Fruchtschäden deutet auf eine Fetopathie hin, also auf eine Infektion erst nach der Organogenese (12). Die Pathologen bewiesen zunächst bei der enzephalitischen Form der Toxoplasmose, dass die krankhaften Veränderungen keine eigentlichen Missbildungen, sondern Folgen einer lokalen Reaktion auf die Parasiteneinschwemmung in die Organe darstellen (9). Im Gehirn führen entzündliche Granulationen in Rinde, Basalganglien und weisser Substanz zu einer Markzerstörung. Die entstehenden Nekroseherde neigen zur Einlagerung von Kalksalzen. Durch eine Ependymitis granularis kommt es zur Verlegung des Aquäduktes und schliesslich zum Okklusionshydrozephalus. Blutungen mit nachfolgender Nekrose in der Retina ver-

ursachen eine Chorioretinitis. Die Zerstörung des Pigmentepithels ergibt den charakteristischen schwarzen Pigmentring um den entzündlichen Prozess. Durch sekundäre Augenschrumpfung bei der Retinitis entsteht eine Mikrophthalmie. So können auch andere konnatale toxoplasmotische Schädigungen auf entzündliche Gewebsreaktionen zurückgeführt werden (13, 14).

Die postnatal erworbene Toxoplasmose erscheint im akuten Stadium der Generalisation als Myositis, Lymphadenitis, Enteritis, interstitielle Pneumonie, Myokarditis, Enzephalitis, Chorioretinitis oder mit maculopapulösem Exanthem. Jede der Organerkrankungen kann auch isoliert auftreten. Das ist hauptsächlich der Fall bei der Chorioretinitis, der Lymphadenitis und der Enzephalopathia toxoplasmotica (9). Die Toxoplasmose während der Gravidität unterscheidet sich in ihrem Verlauf nicht von der Erwachseneninfektion.

Reaktivierte Formen einer Toxoplasmose werden diskutiert. FRANKE (10) glaubt, in der Minderung der Widerstandskraft durch Gravidität, Anstrengung, starke Temperatureinflüsse oder akute zusätzliche Infektion eine Möglichkeit der Reaktivierung einer vorher latenten Toxoplasmose zu sehen. Dies liess sich jedoch bisher durch Erregernachweis nicht sichern. Bewiesen ist lediglich das Vorkommen lokaler Rezidive. So fand JACOBS (17) bei einem Patienten mit erworbener, immer wieder aufflackernder Chorioretinitis Toxoplasmen im enukleierten Auge.

Bei der Diagnose der Toxoplasmose leisten heute mehrere seit dem Jahre 1948 entwickelte serologische Teste wertvolle Dienste.

1. SABIN und FELDMAN (18) entdeckten die Färbbarkeit der Toxoplasmen mit Methylenblau in Gegenwart eines "accessory factor", der im

normalen, frischen menschlichen Serum vorhanden ist. Die Anwesenheit spezifischer, thermostabiler Antikörper im Serum eines an Toxoplasmose Erkrankten verhindert die Anfärbung des Toxoplasmaleibes. Sie nutzten diese Beobachtung zur Entwicklung des Farbstoff- oder Dyetestes (SFT). SABIN (19) nannte einen Titer ab 1:64 signifikant.

2. FRENKEL (8) gelang, ähnlich der Tuberkulinprobe, unter Ausnutzung der Allergie infizierter Personen gegen Toxoplasmaantigen die Ausarbeitung eines Hauttestes, des Toxoplasmintestes. Er bezeichnet ihn als die nützlichste Methode zur Erfassung einer latenten oder einmal abgelaufenen Infektion. Allerdings wird der Test erst positiv nach Ausbildung der Allergie des Organismus, also 4 - 5 Wochen nach der Infektion. Beim Säugling kann er nicht angewendet werden, da das Neugeborene zur Entwicklung einer allergischen Reaktion noch 8 - 9 Monate benötigt (15).

3. Grundlage für die Komplementbindungsreaktion (KBR) von SABIN und WARREN (20) und WARREN und RUSS (21) war die Entdeckung, dass im bebrüteten Hühnerei Toxoplasmen gezüchtet werden können (21, 22). WARREN und RUSS (21) erkannten darin die Möglichkeit zur Gewinnung des für die Komplementbindungsreaktion benötigten Antigens. Später wurde das Verfahren der Antigenherstellung verbessert. So erreichte WESTPHAL (23) durch Ultraschallbehandlung und Ionisierung der zellulären Elemente des toxoplasmareichen Peritonealexsudates infizierter weisser Mäuse eine vollständige Trennung von Wirtszelle und Erreger und damit ein reines spezifisches Antigen. Die Komplementbindungsreaktion wird 3 - 4 Wochen nach erfolgter Infektion positiv.

In Deutschland bemühten sich PIEKARSKI (24) und WESTPHAL(25) sehr um die praktische Anwendung und Durchführung der serologischen Untersuchungsmethoden. Sie fanden für Bonn und Hamburg mit Umgebung

einen Durchseuchungsprozentsatz von 15%. THALHAMMER (15) errechnete für die Gesamtbevölkerung etwa 20%, für die höheren Altersklassen 50 - 76%. DONTENWILL und FINKE (26) warnten 1954 vor der Überbewertung der serologischen Teste und bezweifelten ihre vollkommene Spezifität. FINKE fand nämlich positive Reaktionen auch bei Unterleibstuberkulose und Sarkosporidienbefall. Allerdings war die Möglichkeit einer Begleittoxoplasmose nicht auszuschliessen. In letzter Zeit wird der spezifische Wert der Teste aber allgemein anerkannt (12).

Nur die Deutung serologischer Ergebnisse bereitet noch eine gewisse Schwierigkeit. Nach den Erfahrungen von SABIN und FELDMAN (27) und THALHAMMER (28) schliesst man heute auf eine frische Infektion:

1. Bei deutlichem Anstieg der Sabin-Feldman-Reaktion von einem negativen auf einen positiven Titer oder von einem niederen Ausgangswert auf das Achtfache.

2. Bei hoher Sabin-Feldman-Reaktion und starkem Positivwerden der Komplementbindungsreaktion von negativem Ausgangswert nach spätestens 3 - 4 Wochen.

Nach einer abgelaufenen Infektion kann der Titer jahrelang hoch bezw. erhöht bleiben oder auch auf niedere Werte abfallen (18). In solchen Fällen ist also einem höheren Titer klinisch nicht mehr Bedeutung beizumessen als einem niederen (29). THALHAMMER (16) meint, dass grundsätzlich auch niedere Titer, z.B. auch der Wert von 1:4, eine positive Reaktion bedeuten und eine vorhanden gewesene Infektion anzeigen. Er sieht in seinem Diskrepanzauswertungsverfahren bei zusätzlicher Anwendung des Hauttestes eine gewisse Möglichkeit zur Unterscheidung der Infektionsstadien. Ein negativer Hauttest spricht bei hoher positiver Seroreaktion für eine frische, ein positiver Hauttest bei niederer Seroreaktion für eine durchgemachte Erkrankung.

Von besonderem Interesse ist nun die durchschnittliche Durchseuchung von Frauen im gebärfähigen Alter. Mehrere Autoren (30, 31, 32) stellten Untersuchungen an unausgewählten Schwangeren an:

VIVELL u. BUHN (30)	bei	326 Frauen	55%	pos. Reaktionen
GARD u. MAGNUSSON (31)	bei	524 Frauen	40-50%	" "
HOLMDAHL (32)	bei	23 200 Frauen	50%	" "

Das ergibt einen Durchschnittswert von etwa 50%. Nach Kenntnis dieser hohen Zahlen mütterlicher, wohl überwiegend latent verlaufener Infektionen entstand die wichtige Frage nach der Häufigkeit und Art der Übertragung der Toxoplasmose auf die Frucht während einer Schwangerschaft.

A. Eigene Fälle

An unserer Klinik sind mehrere Fälle anlässlich einer Schwangerschaft festgestellter Toxoplasmose vorgekommen. Über sie soll zunächst berichtet werden.

Fall I vom Jahre 1955 D.J. 27jährige Patientin

F.A.: In der Familie keine besonderen Erkrankungen bekannt.

E.A.: Als Kind Masern und Diphtherie. Sonst immer gesund gewesen. Menarche mit 18 Jahren. Periode regelmässig 26/8. 1954 hatte sie nach vollkommen unauffällig verlaufener erster Schwangerschaft eine Totgeburt mit Hydrozephalus. Eine pathologisch anatomische Untersuchung wurde versäumt. 1955 trat im Frühjahr wieder eine Gravidität ein. Im III. Monat hatte die Patientin wehenartige Schmerzen, die wieder verschwanden. Später erfolgte nach erneuten Wehen im V. Monat eine Fehlgeburt. Der Foet war 20 cm lang, faultot und wies eine ausgeprägte Myelomeningocelenbildung auf. Keine Sektion. Die nach der Schwangerschaft erstmalig durchgeführte Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose der Mutter war dreifach positiv. Daraufhin kam die Patientin zwei Wochen später zu uns zur Behandlung der Toxoplasmose. Sie war vollkommen beschwerdefrei.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Kein Exanthem, kein Ikterus, keine Lymphknotenschwellungen. Pupillenreaktion regelrecht, kein Strabismus oder Nystagmus. Augenhintergrund ohne pathologische Veränderungen. Auf der Röntgenschädelaufnahme keine Verkalkungsherde. Herz und Lunge röntgenologisch o.B. Blutdruck 115/75 mm Hg. Im Elektrokardiogramm normaler Kurvenverlauf. Leber und Milz nicht vergrössert. Reflexe un-

auffällig. Blutsenkung 21/52 mm, mässig beschleunigt. Blutbild in Ordnung.

Im Urinsediment reichlich Erythrozyten, Leukozyten und Epithelien. Kahn und Citochol negativ.

Serologische Toxoplasmareaktionen:

(18. 11.) SFT: 1: 4 096 KBR: 1: 40++

Kontrolle: (22. 11.) SFT: 1: 8 000 KBR: 1: 40++

Wegen leichter Nackensteifigkeit Lumbalpunktion (24. 11.). Liquor normal. Farbe klar, Druck normal, Nonne und Pandy ∅ , Zellen 6/3, Gesamteiweiss 22 mg%. Im Liquor mikroskopisch keine Toxoplasmen. Der Tierversuch war negativ.

Therapie:

Wir behandelten mit

Daraprim 25 mg tgl. 14 Tage lang und gleichzeitig

Supronal 6 g tgl. 10 Tage lang.

Über die Behandlungszeit verteilt wurden 6 Pyriferstösse durchgeführt.

Nach Beendigung der Kur, die von der Patientin gut vertragen wurde, betrug der SFT unverändert 1: 8 000, die KBR war auf 1: 20++ abgefallen.

Die Patientin berichtete dann über eine starke Nervosität in den folgenden beiden Jahren mit beinahe unerträglichen Angstzuständen und häufigen Schwindelanfällen. Sie führte diese Erscheinungen jedoch auf die beiden unglücklich verlaufenen Schwangerschaften zurück, die sie seelisc sehr belastet hätten.

Im Januar 1957 erfolgte nun nach normaler, beschwerdefreier Schwanger schaft termingerecht die Geburt eines 3 035 g schweren, gesunden Mädchens. Im September 1959 wurde sie wieder nach gutem Verlauf der Gravi dität von einem 4 025 g schweren Jungen entbunden. Nach der letzten Geburt klagte die Patientin wochenlang über starke Kopfschmerzen. Die zur

Sicherheit angefertigte Röntgenaufnahme des Schädels ergab keinen pathologischen Befund. Eine serologische Untersuchung wurde seit der Toxoplasmosekur nicht durchgeführt. Eine Wiederholung der Behandlung fand auch während der beiden nächsten Schwangerschaften nicht statt. Beide Kinder machen für ihr Alter einen gut entwickelten, lebhaften und interessierten Eindruck.

Fall II vom Jahre 1956 H. F. 34jährige Patientin

F.A.: Keine familiären Erkrankungen bekannt.

E.A.: Keine Kinderkrankheiten durchgemacht. 1944 Strumektomie. Im Jahre 1945 habe sie eine 10 Monate lang dauernde Amenorrhöe gehabt, ohne dass eine Gravidität vorgelegen hätte. In den folgenden Jahren 1949, im Februar 1952, im November 1952 und im April 1955 gehäufte Fehlgeburten.

Im April 1955 Feststellung eines SFT von 1: 256. Daraufhin habe sie im August 1955 auswärts eine Toxoplasmosekur gemacht. Der Titer war bei der Kontrolle im Oktober unverändert. Nach 1/2 Jahr, im April 1956, war er auf 1: 512 angestiegen. Die Patientin wurde deshalb im Mai zur nochmaligen Behandlung zu uns überwiesen.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Bei Inspektion nichts Auffälliges. Keine Lymphknotenschwellungen. Pupillenreaktion in Ordnung. Am Augenhintergrund normale Verhältnisse. Herz und Lungen röntgenologisch o. B. Blutdruck 110/70 mm Hg. Abdomen o. B. Reflexverhalten normal. Blutsenkung mit 5/12 normal. Blutbild unauffällig.

Urinsediment: sehr viele Leukozyten, Rund- und Plattenepithelien, massenhaft Bakterien.

Kahn und Citochol negativ.

Therapie:

Wir verabreichten Daraprim 10 Tage lang tgl. 1 Tabl.,
anschliessend Supronal 5 Tage lang tgl. 3 g und
5 Tage lang tgl. 2 g.

Auf Supronal zeigte die Patientin geringe Unverträglichkeitserscheinungen

Nach zwei Jahren, im Mai 1958, kam die Patientin im II. Monat einer Schwangerschaft wieder zu uns mit der Frage einer erneuten Toxoplasmosekur. Der SFT war inzwischen auf 1: 16 abgefallen, die KBR war negativ. Die Patientin war vollkommen beschwerdefrei. Ein besonderer klinischer Befund liess sich nicht erheben. Wir hielten eine Behandlung nicht für notwendig. Im Juni 1958 hatte sie dann zu Anfang des VI. Monats eine erneute Fehlgeburt. Über den Zustand des Feten liessen sich keine Angaben mehr finden. Die histologische Untersuchung der Plazenta hatte keinen Anhalt für eine Toxoplasmose oder einen Hinweis für eine sonstige Ursache ergeben.
Der Patientin geht es seither gut. Eine erneute Gravidität ist nicht eingetreten.

Fall III aus dem Jahre 1957 S.H. 28jährige Patientin

F.A.: Keine familiären Erkrankungen.

E.A.: Die Patientin ist immer gesund gewesen.
Im Januar 1957 kam es nach einer gut verlaufenen Schwangerschaft zur Geburt eines asphyktischen Mädchens. Es wurde sechs Wochen gestillt und entwickelte sich drei Monate lang normal. Dann fiel auf, dass es nicht greifen und fixieren konnte. Es wurde eine Chorioretinitis beiderseits festgestellt. Eine Bestimmung des Toxoplasmosetiters ergab bei der Mutter einen SFT von 1: 256, beim Kind 1: 1 024. Daraufhin wurde bei beiden eine Behandlung durchgeführt. Das Kind wurde in einer Kinderklinik mit Supronal behandelt. Die Mutter kam im August 1957 zu uns zur Aufnahme. Sie klagte derzeit über keine Beschwerden

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Kein Exanthem, kein Ikterus. Keine Lymphknotenschwellungen. Pupillenreaktion intakt. Auf der Schädelröntgenaufnahme keine intrazerebralen Kalkschatten. Augenhintergrund in Ordnung. Herz und Lunge o.B. Blutdruck 125/80 mm Hg. Leber und Milz nicht vergrössert. Reflexverhalten normal.

Blutsenkung 2/4 mm. Blutbild unauffällig.

Urin o.B.

Kahn und Citochol negativ.

Liquor: Farbe klar, Druck normal, Pandy und Nonne ++.

Zellen 13/3, Gesamteiweiss mit 27,0 mg% leicht erhöht.

Serologische Toxoplasmosereaktionen:

SFT im Blut: 1: 256, im Liquor: 1: 16

KBR im Blut: 1: 5+, im Liquor: ∅

Therapie:

Sicherheitskur: Daraprim tgl. 25 mg 10 Tage lang und gleichzeitig Supronal tgl. 6 g 10 Tage lang.

Die Präparate wurden gut vertragen.

Titerkontrolle nach 5 Monaten: SFT 1: 256, KBR 1: 10+.

Beim Säugling entwickelte sich zunehmend ein Hydrozephalus. Das Kind starb mit 13 Monaten. Deshalb ist die Nervosität und der Gewichtsverlust der Mutter zu dieser Zeit wohl nicht als Folge der Behandlung zu werten. Sonst fühlte sich die Patientin wohl. Eine weitere Behandlung fand nicht statt.

Im April 1959 erfolgte nach einer normalen Schwangerschaft die Geburt eines gesunden Kindes. Es war bisher nie krank.

Fall IV aus dem Jahre 1959 P.D. 23jährige Patientin

F.A. : Die Mutter hatte eine Tot- und zwei Frühgeburten.

E.A. : Sie ist immer gesund gewesen. Menarche mit 11 Jahren. Normaler Zyklus.

1957 Fehlgeburt im III. Monat. Abrasio.

1958 Fehlgeburt im III./IV. Monat. Abrasio. Anschliessend Behandlung mit Proluton und Vitamin E.

1958 dritte Fehlgeburt im V. Monat. Abrasio. Wieder mit Hormonspritzen behandelt. Eine Rh-Inkompatibilität lag nicht vor, dagegen waren die Toxoplasmosereaktionen positiv. Daraufhin kam die Patientin im Januar 1959 zu uns zur Behandlung. An subjektiven Beschwerden äusserte sie ständiges Unwohlsein, häufige Leibschmerzen in der Nabelgegend und im Unterleib beiderseits, Neigung zu Ohnmachtsanfällen.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Keine Lymphknotenschwellungen. Bei der Schädelröntgenaufnahme tiefe Impressiones digitae. Keine Verkalkungsherde. Pupillenreaktion regelrecht. Am Augenhintergrund kein pathologischer Befund. Herz und Lungen röntgenologisch o.B. Blutdruck 135/90 mm Hg. Im Elektrokardiogramm geringgradige Sinusarrhythmie, keine sicheren Schädigungszeichen.

Abdomen o.B. Reflexverhalten normal.

Blutsenkung 8/16 mm. Blutbild normal.

Urin o.B.

Kahn und Citochol ∅

Serologische Toxoplasmosereaktionen:

SFT 1:256, KBR 1:5+.

Therapie:

Wir verabreichten 10 Tage lang Daraprim je 25 mg, ausserdem 5 Tage lang Solu-Supronal je 2 g i.v.

Da bei der i.v.-Injektion über krampfartige Schmerzen am Oberarm geklagt wurde, Übergang auf perorale Behandlung mit 4 g Supronal täglich. Das Mittel musste aber nach zwei Tagen wegen Diarrhöen gänzlich abgesetzt werden. Während und nach der Kur klagte die empfindliche Patientin noch eine Zeitlang über Übelkeit.

Bei der serologischen Kontrolle nach 8 Monaten waren der SFT mit 1: 256 und die KBR mit 1: 5+ unverändert. Eine Gravidität ist inzwischen nicht wieder eingetreten. Der Patientin war von anderer Seite von Schwangerschaften in den nächsten drei Jahren abgeraten worden.

Fall V aus dem Jahre 1959 Sch.W. 29jährige Patientin

F.A. : In der Familie keine besonderen Erkrankungen.

E.A. : Als Kind gesund. Mit 22 Jahren Feststellung einer gedoppelten Niere.

Im Oktober 1956 kam es nach einer Eklampsie zu einer Frühgeburt. Das Kind wies schwere "Missbildungen" des Kopfes auf und starb nach 20 Tagen. Eine serologische oder pathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Bei der Suche nach einer Ursache fand man eine angedeutet positive Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose. Die Sabin-Feldman-Reaktion wurde nicht angestellt. Sicherheitshalber führte man eine Aureomycinkur mit einer Gesamtdosis von 10 g durch.

Im März 1957 liess der Hausarzt die Sabin-Feldman-Reaktion nachholen. Sie ergab einen Titer von 1: 4 000, worauf eine erneute Aureomycinkur vorgenommen wurde. Bei einer Titerkontrolle im November 1957 war der SFT auf 1: 1 000 abgefallen.

Mitte Januar 1959 trat eine neue Schwangerschaft ein. Der daraufhin kontrollierte SFT betrug 1: 16, die KBR war positiv.

Die Patientin wurde dann im März 1959 während des II./III.

Schwangerschaftsmonates bei uns aufgenommen. Es bestand eine leichte Hyperemesis gravidarum; sonst klagte sie über keine Beschwerden.

Befund :

Guter Allgemeinzustand. Keine Lymphknotenschwellungen. Pupillenreaktion intakt. Kein Strabismus oder Nystagmus. Herz und Lunge o.B. Blutdruck 140/80 mm Hg. Im Elektrokardiogramm normaler Kurvenverlauf. Leberrand 1 - 2 QF unter dem rechten Rippenbogen. Reflexverhalten normal.

Blutsenkung 5/11 mm. Blutbild unauffällig.
Urin o.B.
Kahn und Citochol ∅
Serologische Toxoplasmareaktionen:

SFT 1: 256 KBR ∅

Therapie:

Wir gaben 7 Tage lang je 25 mg Daraprim. Wegen der früheren Eklampsie wurde auf eine Sulfonamidbehandlung verzichtet. Auf Daraprim trat eine leichte Übelkeit ein.

Die Patientin wurde im VI. Schwangerschaftsmonat zur Wiederholung der Kur erneut bei uns aufgenommen. Der SFT war inzwischen von 1: 256 auf 1: 1 000 angestiegen, die KBR war negativ.
Wir gaben nochmals 7 Tage lang je 25 mg Daraprim. Die Patientin hat jetzt das Medikament gut vertragen. Sie wurde bei gutem Befinden wieder entlassen.

Im Oktober 1959 brachte sie zum errechneten Termin ein gesundes, 3 750 g schweres Kind zur Welt. Der SFT war beim Kind nur gering positiv, die KBR negativ. Sicherheitshalber wurde bei dem Säugling eine Schädelröntgenaufnahme angefertigt; Verkalkungen fanden sich jedoch nicht. Das Kind hat sich gut entwickelt.

Fall VI aus dem Jahre 1959 M.R. 24jährige Patientin

F.A. : Die Familienanamnese war unauffällig.

E.A. : Die Patientin war nie krank. Menarche mit 16 Jahren. Periode bei unregelmässigem Zyklus von etwa 3tägiger Dauer mit starkem Blutverlust.

1957 hatte die Patientin zwei Mal im II./III. Schwangerschaftsmonat einen Abort.

1958 erneuter Abort im IV. Monat.

Im Januar 1959 vierte Fehlgeburt Mens IV/V.

Es wurde ein Uterus bicornis festgestellt. Die Patientin kam dann im März 1959 zum Ausschluss einer anderen Ursache der gehäuften Aborte zu uns.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Pupillenreaktion regelrecht. Thoraxorgane o.B. Blutdruck 130/90 mm Hg. Leber und Milz nicht vergrössert. Reflexe normal, gut auslösbar. Blutsenkung 1/15 mm. Blutbild unauffällig.

Urin o.B.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Eine Erythroblastose als Ursache der Aborte wurde ausgeschlossen. Es liess sich serologisch keine Rh-Inkompatibilität nachweisen.

Die Patientin wurde entlassen und nach zwei Monaten zur Wiederbeobachtung einbestellt. Inzwischen hatte die schon bei der ersten Untersuchung eingesandte Toxoplasmosereaktion einen SFT von 1: 64 und eine KBR von 1: 5+ ergeben. Der klinische Befund war unverändert. Die jetzt angefertigte Schädelröntgenaufnahme zeigte keine intrakraniellen Verkalkungsherde. Sicherheitshalber wurde eine Toxoplasmosekur durchgeführt.

Therapie:

Wir verabreichten Daraprim tgl. 25 mg 14 Tage lang und gleichzeitig
Gantrisin tgl. 2 g 7 Tage lang.

Dazu führten wir 3 Pyriferstösse in steigender Dosierung durch.

Die Patientin wurde, nachdem sie die Kur gut vertragen hatte, im Mai beschwerdefrei entlassen. Im August 1959 erfolgte aber wieder eine Fehlgeburt im II./III. Monat. Die Ursache der Aborte wurde nun in dem Uterus bicornis gesehen und deshalb im Januar 1960 eine Operation durchgeführt. Eine Schwangerschaft ist inzwischen nicht wieder eingetreten.

Fall VII aus dem Jahre 1959 D.M. 33jährige Patientin

F.A.: Es sind keine familiären Erkrankungen bekannt.

E.A.: Von 1944 bis 1949 war die Patientin in Überwachung des Gesundheitsamtes wegen mehrerer "Lungenentzündungen". Sie sei aber nie deswegen behandelt worden.

Die Periode war regelmässig. Es bestanden keine Dysmenorrhöen

Im März 1957 hatte die Patientin eine Totgeburt (Geburtsgewicht: 2 750 g, 45 cm lang). Eine Rh-Inkompatibilität wurde ausgeschlossen.

Im Oktober 1958 erfolgte eine zweite Totgeburt (Geburtsgewicht: 2 250 g, 48 cm lang). Der Foet war mazeriert. Bei der Sektion fanden sich keine Missbildungen oder ein sonstiger Hinweis zur Klärung der Totgeburten. Der Hausarzt dachte an eine Toxoplasmose als Ursache und liess die serologischen Untersuchungen durchführen. Der SFT war 1: 512, die KBR dreifach positiv. Deshalb kam die Patientin 3 Monate später im Januar 1959 in unsere Klinik. Sie hatte keinerlei Beschwerden.

Befund:

Guter Allgemeinzustand. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Pupillen-

reaktion intakt. Am Augenhintergrund kein pathologischer Befund. Auf der Schädelröntgenaufnahme keine intrazerebralen Verkalkungsherde. Herz und Lunge röntgenologisch o.B. Blutdruck 170/70 mm Hg. Leber und Milz nicht palpabel. Normales Reflexverhalten. Blutsenkung 8/24 mm. Blutbild in Ordnung.
Urin o.B.
Wassermannsche Reaktion negativ.
Bei der von uns veranlassten gynäkologischen Untersuchung wurden bei der Patientin ein retroflektierter Uterus und eine Ektopie der hinteren Muttermundslippe festgestellt.
Eine Antikörperbestimmung auf Toxoplasmose ergab beim
SFT 1: 16 000, bei der KBR 1: 160 +++.
Eine Behandlung schien unbedingt angezeigt.

Therapie:
Wir verabreichten Daraprim tgl. 25 mg 10 Tage lang,
dazu Gantrisin und Aristamid je 3 g 7 Tage lang.
Danach führten wir 3 Pyriferstösse durch.

Die Patientin hat die Kur gut vertragen und wurde vollkommen beschwerdefrei entlassen. Bei der Kontrolle war der SFT 1: 16 000, die KBR 1: 160+++.

Im Juni 1959 erfolgte im III. Schwangerschaftsmonat ohne vorherige Blutung ein Abort. Der SFT war auf 1: 64 000 angestiegen gewesen. Während der Gravidität war noch nicht behandelt worden.

Die Patientin wurde im September 1959 wieder aufgenommen, weil eine neue Schwangerschaft vermutet wurde. Sie bestätigte sich jedoch nicht, die Periode traf lediglich verspätet ein. Der Befund war gegenüber Januar des Jahres unverändert. SFT mit 1: 16 000 wieder abgefallen, KBR mit 1: 40+++ etwas niedriger. Es wurde eine Sicherheitskur durchgeführt. Wir verabreichten Daraprim tgl. 25 mg 16 Tage lang und gleichzeitig Supronal und Gantrisin je 3 g tgl. 10 Tage lang.

Die Patientin hat die Medikamente gut vertragen. Eine Gravidität ist inzwischen nicht eingetreten. Eine Kontrolle des Titers nach einem halben Jahr ergab erneut einen SFT von 1: 64 000.

B. Besprechung unserer Fälle

In den Jahren 1955 bis 1959 behandelten wir an unserer Klinik sieben Patientinnen im Alter von 23 bis 34 Jahren, bei denen anlässlich der Geburt geschädigter Kinder oder nach mehreren Fehlgeburten bei der Suche nach der Ursache an eine Toxoplasmose gedacht wurde und positive Toxoplasmosetiter festgestellt wurden. Während der Schwangerschaft hatte keine der Frauen irgendwelche Symptome einer aktiven Toxoplasmose gezeigt. Es handelte sich bei allen um subklinische, inapperzepte Infektionen. Bei der Klinikaufnahme fanden sich in keinem Fall Organveränderungen, die einen Anhalt für eine klinisch manifeste Toxoplasmose gegeben hätten. Unsere besonderen Untersuchungen auf intrazerebrale Verkalkungsherde, Augenhintergrundsveränderungen, Lymphknotenschwellungen, Schädigungen der Thoraxorgane oder Hepato-Splenomegalie boten nie einen pathologischen Befund.

Fall	Anamnese	Titerhöhe bei der Aufnahme SFT	KBR
I	Totgeburt (Hydrozephalus) Abort V (Myelomeningocele)	1: 4 096	1: 40++
II	4 Aborte	1: 512	/
III	Konnatal toxoplasmot. Kind	1: 256	1: 5+
IV	3 Aborte	1: 256	1: 5+
V	Frühgeburt mit "Missbildungen" des Kopfes	1: 256	ø
VI	4 Aborte	1: 64	1: 5+
VII	2 Totgeburten	1: 16 000	1: 160+++

Im Fall III zeigte das Kind das Vollbild einer konnatalen Toxoplasmose. Hier war eine Toxoplasmose der Mutter als Ursache der Fruchtschädigung gesichert. In den Fällen I, V und VII war eine mütterliche Toxoplasmoseinfektion als Ursache der Tot- bezw. Fehlgeburten mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. In den Fällen II und IV wurde nach Ausschluss anderer Abortursachen und versuchsweise im Fall VI bei den positiven Seroreaktionen und den auf Toxoplasmose verdächtigen Anamnesen eine Sicherheitskur durchgeführt.

Fall	Sulfonamid	Daraprim	Pyrifer
I	Supronal tgl. 6 g 10 Tage lang	tgl. 25 mg 14 Tage lang	6 Pyriferstösse
II	Supronal tgl. 3 g 5 Tage lang tgl. 2 g 5 Tage lang	tgl. 25 mg 10 Tage lang	/
III	Supronal tgl. 6 g 10 Tage lang	tgl. 25 mg 10 Tage lang	/
IV	Solu-Supronal tgl. 2 g 5 Tage i.v. Supronal tgl. 4 g 2 Tage lang	tgl. 25 mg 10 Tage lang	/
V	/	1. Kur: tgl. 25 mg 7 Tage lang 2. Kur: tgl. 25 mg 7 Tage lang	/
VI	Gantrisin tgl. 2 g 7 Tage lang	tgl. 25 mg 14 Tage lang	3 Pyriferstösse
VII	1. Kur: Gantrisin u. Aristamid je 3 g tgl. 7 Tage lang 2. Kur: Supronal u. Gantrisin je 3 g tgl. 10 Tage lang	1. Kur: tgl. 25 mg 10 Tage lang 2. Kur: tgl. 25 mg 16 Tage lang	3 Pyriferstösse /

Alle diese 9 Kuren verliefen ohne Schaden für die Mutter. Im Fall V kam es durch die beiden Daraprimbehandlungen im III. und VI. Schwangerschaftsmonat auch zu keiner Schädigung des Kindes. Bei Daraprimgabe in allen 7 Fällen trat nur bei der graviden Patientin (V) eine leichte Übelkeit auf, die jedoch wegen der gleichzeitig bestehenden Hyperemesis gravidarum nicht richtig bewertet werden kann. Nach Supronalbehandlung in 5 Fällen wurde einmal eine geringe Unverträglichkeit beobachtet. In einem weiteren Fall musste das Medikament wegen Diarrhöen abgesetzt werden. Im allgemeinen wurde die Kur gut vertragen. Nur zwei der Patientinnen klagten nachher vorübergehend über subjektive Beschwerden, wie Schwindel oder Übelkeit.

Fall	Titerhöhe vor der Behandlung	Titerhöhe nach der Behandlung	Schwangerschaften nach der Behandlung
I	SFT 1: 8 000 KBR 1: 40++	SFT 1: 8 000 KBR 1: 20++	2 gesunde Kinder
II	SFT 1: 512 KBR ∅	SFT 1: 16 KBR ∅	Abort Mens V/VI
III	SFT 1: 256 KBR 1: 5+	SFT 1: 256 KBR 1: 10+	Gesundes Kind
IV	SFT 1: 256 KBR 1: 5+	SFT 1: 256 KBR 1: 5+	/
V	SFT 1: 256 KBR ∅	SFT 1: 1 000 KBR ∅	Gesundes Kind
VI	SFT 1: 64 KBR 1: 5+	SFT ∅ KBR ∅	Abort Mens II/III
VII	SFT 1: 16 000 KBR 1: 160+++	SFT 1: 16 000 KBR 1: 160+++	Abort Mens III nach der ersten Behandlung

Wir konnten keine einheitliche Wirkung der Behandlung auf die Höhe des Toxoplasmoseantikörpertiters beobachten. Nur zweimal sank der Titer

ab, im Fall V stieg er jedoch deutlich an, sonst blieb er unverändert.

Im Fall I wurde bei der auf Toxoplasmose verdächtigen Anamnese nach einer Totgeburt (Hydrozephalus) und einem Abort (Myelomeningocelenbildung) bei einem SFT der Mutter von 1: 4 096 und einer KBR von 1: 40++ eine Sicherheitskur durchgeführt. Während des Klinikaufenthaltes kam es vor Einsetzen der Behandlung zu einem starken Anstieg des SFT auf 1: 8 000. Die Untersuchung des Liquors ergab dabei normale Werte und der angestellte Tierversuch verlief negativ. Nach 1 1/4 Jahren wurde dann ohne weitere Behandlung während der Schwangerschaft ein gesundes Kind geboren.

Die zweite Patientin (II) mit 4 vorhergehenden Aborten kam zwei Jahre nach unserer Behandlung im II. Schwangerschaftsmonat wieder zu uns mit der Frage einer erneuten Toxoplasmosekur. Sie hatte einen SFT von 1: 16 und eine negative Komplementbindungsreaktion. Nach unserer Ansicht und nach Rücksprache mit Herrn Professor Westphal in Hamburg war eine Wiederholung der Sicherheitskur während der jetzt bestehenden Gravidität nicht nötig. Im VI. Monat kam es jedoch erneut zu einer Fehlgeburt. Aus der histologischen Untersuchung der Plazenta konnte kein Hinweis für eine Ursache erbracht werden. Über den Zustand des Foeten können keine sicheren Angaben mehr gemacht werden.

Die Patientin im Fall III wurde ein halbes Jahr nach der Geburt des an konnataler Toxoplasmose erkrankten Kindes bei uns behandelt. Ausser einer geringen Eiweisserhöhung im Liquor auf 27 mg % zeigte sie keine auffälligen Symptome. Eineinhalb Jahre nach der Behandlung erfolgte dann, ohne Wiederholung der Kur in der Schwangerschaft, die Geburt eines gesunden Kindes.

Im Fall IV mit 3 Aborten in der Vorgeschichte kam es seit der Behandlung zu keiner neuen Gravidität, da der Patientin von ihrer Frauenärztin wegen der positiven Toxoplasmosereaktionen von Schwanger-

schaften in den nächsten drei Jahren abgeraten worden ist.

Bei der fünften Patientin (V) waren nach einer Frühgeburt mit schweren "Missbildungen" des Kopfes auswärts zwei Aureomycinkuren durchgeführt worden. Der Titer betrug damals 1: 4 000 (SFT). Zweieinhalb Jahre nach der Geburt des ersten Kindes wurde die Frau im II./III. Schwangerschaftsmonat zur Toxoplasmosesicherheitskur bei uns aufgenommen. Wegen einer früheren Schwangerschaftseklampsie wurde auf eine Sulfonamidgabe verzichtet und nur 7 Tage lang mit 25 mg Daraprim täglich behandelt. Nach dieser Behandlung kam es zu einem deutlichen Anstieg der Sabin-Feldman-Reaktion von 1: 256 auf 1: 1 000. Die Komplementbindungsreaktion blieb unverändert negativ. Im VI. Monat wurde die Kur wiederholt. Termingerecht kam es dann zur Geburt eines gesunden Kindes.

Die Patientin im Fall VI liess sich nach 4 Fehlgeburten bei niedrigen Titerwerten (SFT 1: 64, KBR 1: 5+) versuchsweise behandeln. Es kam nachher erneut zu einem Abort, so dass nun der Uterus bicornis und nicht die latente mütterliche Toxoplasmose als Ursache der Aborte angesehen werden musste. Nach der Uterusoperation trat bis jetzt keine erneute Schwangerschaft ein.

Im Fall VII mit einer Anamnese von 2 Totgeburten konnte bei der pathologisch anatomischen Untersuchung des zweiten Foeten die Ursache des Fruchttodes nicht geklärt werden. Es fanden sich keine Missbildungen oder entzündlichen Veränderungen. Trotzdem erschien uns eine Toxoplasmosekur bei einem SFT von 1: 16 000 und einer KBR von 1: 160+++ unbedingt angezeigt. Fünf Monate nach der Behandlung kam es erneut zu einem Abort im III. Monat. Ein SFT von 1: 64 000 (Anstieg von 1: 16 000) zu dieser Zeit spricht für einen aktiven, aber klinisch symptomlos verlaufenden Krankheitsprozess. Während der Gravidität war noch keine erneute Behandlung durchgeführt worden. Für die Ursache dieses Abortes könnte allerdings auch die von uns festgestellte

Retroflexio uteri verantwortlich sein. Nach einigen Monaten wurde wieder eine Toxoplasmosesicherheitskur durchgeführt, weil eine neue Schwangerschaft vermutet wurde. Die Annahme hat sich dann allerdings nicht bestätigt, die Periode traf lediglich verspätet ein. Nach dieser Behandlung kam es bis jetzt zu keiner erneuten Gravidität.

Drei der sieben Patientinnen haben also nach unserer Behandlung der Toxoplasmose gesunde Kinder geboren. Zweimal (I, III) wurde nur nach der Geburt der geschädigten Kinder behandelt, im Fall V wurde die Sicherheitskur während der nächsten Gravidität im III. und VI. Monat durchgeführt. Unter den sieben Patientinnen hatten fünf Frauen gehäufte Aborte oder Totgeburten in der Anamnese. Davon wurde nach der Behandlung nur in einem Fall (I) die nächste Schwangerschaft ausgetragen. Bei drei dieser Patientinnen (II, VI, VII) kam es nachher erneut zu einem Abort, in einem Fall (IV) ist seit der Toxoplasmosekur keine weitere Schwangerschaft eingetreten.

C. Literaturstudium über Toxoplasmoseinfektion während der Gravidität

I. Möglichkeiten der Übertragung

Voraussetzungen der Übertragung einer mütterlichen Toxoplasmose auf die Frucht sind:

1. Parasitämie der Mutter
2. Vorhandensein der Parasitämie in der zweiten Hälfte der Gravidität

1. Eine Parasitämie ist nur bei einer frischen Infektion zu erwarten. Dieser ausdrücklichen Meinung von FELDMAN (33) haben sich die meisten Autoren angeschlossen (13, 16, 27, 32). Über die Dauer einer Parasitämie lässt sich nichts Genaues sagen. THALHAMMER (16) meint nur "wenige Tage". HOLMDAHL (32) gibt etwa zwei Wochen an. Er ist mit SCHWENZER (34) der Ansicht, dass nach der Bildung von Antikörpern keine Toxoplasmen mehr im Blut sein können.

Eine vieldiskutierte Frage ist, ob durch eine Aktivierung einer latenten Infektion eine erneute Parasitämie eintreten kann. Im Tierversuch konnte EICHENWALD (35) bei chronisch toxoplasmosekranken Mäusen nach intraperitonealer Gabe von Kaninchen- und Meerschweinchenantitoxoplasmaseren innerhalb von 2 - 4 Stunden eine kurzdauernde Parasitämie mit Herdreaktionen erzeugen. TOLENTINO (36) erreichte bei Ratten nach Cortisongabe eine längerdauernde Parasitämie. FRENKEL (37) machte einen ähnlichen Versuch und gab chronisch erkrankten Hamstern Cortisonacetat. Er erreichte schwere toxoplasmotische Pneumonien und Enzephalitiden mit Nekrosen. Die Auslösung einer Parasitämie während der Gravidität durch das physiologisch vermehrt gebildete Cortison lehnt er jedoch ab.

Andere Experimente beschäftigten sich mit dem Einfluss einer Schwangerschaft auf die Toxoplasmose. COWEN und WOLF (38) fanden, dass schwangere Mäuse nach vaginaler Infektion dreimal so häufig akut erkrankten wie nichtschwangere Tiere und schlossen daraus auf eine grössere Bereitschaft zur Toxoplasmose während der Gravidität. Nach Angaben HELLBRÜGGEs (39) soll es TOLENTINO bei einem chronisch, mit subletaler Dosis infizierten Kaninchen gelungen sein, durch eine Gravidität eine erneute Parasitämie mit Infektion der Feten zu erzeugen. Nach der Beschreibung THALHAMMERs (16) konnten EICHENWALD, WEINMANN, FRENKEL, JACOBS und MELTON bei latent infizierten Mäusen durch eine Schwangerschaft keine Parasitämie erreichen. Bei den Jungen war keine Erkrankung nachzuweisen. HELLBRÜGGE (39) stellt fest, dass eine Gravidität bei vorheriger intensivster Toxoplasmenbeimpfung der Tiere zu einer neuen Ausschwemmung der Erreger ins Blut führen kann. Bei einem Teil seiner Versuchstiere fand eine Übertragung statt. Allerdings musste er mit mindestens 300 000 Parasiten infizieren, um wenigstens einige positive Ergebnisse zu erhalten. Einen eindeutigen Titeranstieg beobachtete er während der Trächtigkeit nicht.

Beim Menschen hat die Erfahrung gezeigt, dass durch eine Schwangerschaft lokale Rezidive hervorgerufen werden können. JOHNSON (40) berichtet von einer Frau, die eine linksseitige Chorioretinitis toxoplasmotischer Genese hatte. Bei der ersten Gravidität kam es im II. Monat zu einem Abort. Ein Toxoplasmennachweis im Embryo gelang nicht. Bei der zweiten Gravidität nach einem Jahr trat ein Chorioretinitisrezidiv auf. Das Kind war jedoch gesund. Während der dritten Gravidität flackerte der Prozess erneut auf. Es wurde zur Rettung des Auges eine Interruptio durchgeführt. Der Foet war nicht pathologisch verändert.

Über die Möglichkeit einer erneuten Parasitämie durch eine Schwangerschaft sind die Ansichten sehr verschieden. FRANKE (41) geht davon aus, dass die Reaktion der Pseudozysten von dem Verhältnis Infektion und Körperabwehr bestimmt wird. Eine Störung des Gleichgewichts durch Gravidität oder Infekte kann nach seiner Auffassung ein Rezidiv einer abgelaufenen Toxoplasmose hervorrufen. Auch andere Autoren (42, 43, 44) glauben, dass es bei einer latent erkrankten Frau durch die Graviditätsbelastung zur Parasitenvermehrung und Sprengung der Pseudozysten mit erneuter Erregerausschwemmung kommen kann. LANGER (45) betont, dass die Reaktivierung zu keiner Störung des Allgemeinbefindens der Schwangeren führt, da sie genügend Antikörper besitzt. Er hält dabei eine Übertragung auf die Frucht jedoch durchaus für möglich. Demgegenüber glaubt FRENKEL (8) nicht an eine erneute Ausschwemmung der Toxoplasmen während einer Schwangerschaft. Diese Auffassung teilen auch andere amerikanische Autoren (27, 33). Entgegen seiner früheren Ansicht verneint heute THALHAMMER (16, 28) die Aktivierung einer Toxoplasmose durch Gravidität. Unter Hinweis auf die hohen Durchseuchungsprozentsätze und die relativ seltenen konnatalen Erkrankungen lehnen auch HOLMDAHL (32) und WILDFÜHR (46) eine Erregerübertragung bei der latenten Infektion ab. HOLMDAHL (32) beobachtete zum Beispiel an dem laufenden Patientengut mehrerer Stockholmer Kliniken über vier Jahre, dass unter 23 200 Müttern 11 500 positive Seroreaktionen aufwiesen. Unter diesen 11 500 Geburten trat nur in zwei Fällen eine konnatale Toxoplasmose auf.

2. Die Bedingung, dass die Parasitämie in der zweiten Hälfte der Gravidität auftritt, ist durch die Verhältnisse der Plazenta gegeben. Der Vorgang des diaplazentaren Erregerübertrittes ist durch Tierversuche aufgeklärt worden. COWEN und WOLF (38) infizierten Mäuse intravaginal am 8. Schwangerschaftstag. Am 13. Tag konnten sie Toxo-

plasmen sowohl im Blut als auch in der Plazenta nachweisen. Erst am 17. Tag wurden Parasiten in der Frucht gefunden. Die Autoren sahen den Vorgang des Erregerübertritts in einer, wie sie annahmen, durch die Toxoplasmen hervorgerufenen Veränderung der Plazenta, die sie am 17. Tag in Form herdförmiger Degenerationen histologisch auch nachweisen konnten. HELLBRÜGGE (39) beobachtete in seinen Versuchen ebenfalls erst im letzten Drittel der Gravidität einen Übergang der Toxoplasmen auf die Feten. Im Gegensatz zu COWEN und WOLF fand er an der Plazenta keine Übertrittsstellen, sondern vermutet, dass die Erreger aktiv überwandern, zumal auch bewiesen ist, dass sie imstande sind, durch Eigenbeweglichkeit die intakten Schleimhäute der Konjunktiva, des Nasenrachenraumes und der Vagina zu durchdringen. Er traf ausserdem die wichtige Feststellung, dass der Zeitpunkt des diaplazentaren Übertritts nicht von der Intensität der Parasitämie abhängig ist.

Weitere Überlegungen führten schliesslich zu der Erkenntnis, dass das zeitliche Auftreten der Toxoplasmen in der Frucht mit der physiologischen Rückbildung der mütterlichen Deziduazellen zusammenfällt. Diese Zelldegeneration erstreckt sich vom Ende des III. bis zum VI. Schwangerschaftsmonat. Erst nach Abbau der Plazentarscheidewand, also im letzten Drittel der Gravidität, kann demnach eine Übertragung erfolgen, obwohl die Ansiedlung in der Plazenta wie auch in anderen Organen schon lange vorher, nämlich vom Zeitpunkt der Parasitämie an, möglich ist (16, 39).

Eine direkte Schädigung der Frucht in den ersten Schwangerschaftsmonaten liess sich auch bisher weder beim Tier noch beim Menschen nachweisen. Dagegen liegen über das Vorkommen der Parasiten in der Plazenta verschiedene Mitteilungen vor. WILDFÜHR und HUDEMANN (47) isolierten Toxoplasmen aus der Plazenta nach einem Abort im

IV. Monat. GARD und MAGNUSSON (48) gelang der Nachweis von Toxoplasmen in dem Curettagematerial eines Spontanaborts im III. Monat. Auf diese Veröffentlichungen hin kamen mehrere Autoren (13, 43, 49, 50) zur Ansicht, dass eine frische mütterliche Toxoplasmose im embryonalen Stadium der Frucht einen Abort hervorrufen kann. Wie HELLBRÜGGE (39) dazu ausführt, findet möglicherweise durch die Anwesenheit der Toxoplasmen in der Plazenta eine Schädigung dieses Organes statt. Es ist nun denkbar, dass durch eine so geschädigte mütterliche Uterusschleimhaut eine Ernährungsstörung und somit eine indirekte Schädigung der Frucht zu entstehen vermag. Solche Veränderungen sind dann allerdings nicht spezifisch toxoplasmotischer Natur, sondern wie jene, die bei einer Störung der Nidation schlechthin möglich sind. So nimmt auch BLEIER (51) in zwei Fällen einer serologisch nachgewiesenen mütterlichen Toxoplasmose an, dass sie möglicherweise über eine toxische Schädigung der Resorptionszotten zu einer chorioepithelialen Dysfunktion und weiter zu einer Blasenmole führte. Kommt es also zu einem toxoplasmotischen Abort, so ist dieser nicht auf eine direkte embryonale Infektion zurückzuführen, sondern auf die Plazentarschädigung oder auf eine Endometritis (39, 16). Auch THALHAMMER (16) glaubt, dass die Möglichkeit eines durch Toxoplasmose bedingten Aborts prinzipiell besteht. Eine Toxoplasmose ist aber wohl unter vielen anderen nur eine seltene Ursache von Aborten. So fanden SABIN, EICHENWALD und FELDMAN (18) bei ihren Untersuchungen an 95 verdächtigen Schwangeren mit Fehlgeburten keinen Hinweis auf eine toxoplasmotische Genese. Auch andere Autoren (29, 30, 32, 52) beobachteten keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Aborten, Früh- oder Totgeburten und positiven Toxoplasmosereaktionen.

Autoren	Zahl der Untersuchten	Toxoplasmosetiter pos.	neg.	Pathologischer Schwangerschaftsverlauf pos. Titer	neg. Tit
RANFT-HÄUSSLER (52)	800	308	492	11,2%	15,6%
DIETEL (29)	1 021	327	694	19 %	15 %

II. Einmaliges oder mehrmaliges Vorkommen toxoplasmotischer Kinder, Totgeburten oder Aborte bei derselben Frau ?

EICHENWALD (53) sah bei Mäusen, die schon toxoplasmotische Junge hatten,bei erneuter Paarung 60 Tage nach der Infektion in der neuen Generation keine Erkrankungen. FRENKEL (8) betonte, dass er keinen Fall einer Mutter mit mehreren erkrankten Kindern kenne. Ebenso erklärt SABIN (19), dass nach einem geschädigten Kind die Prognose für das folgende gut ist. HOLMDAHL (32) ist derselben Meinung. Er glaubt, dass die Frucht bei einer weiteren Schwangerschaft durch die mütterlichen Antikörper geschützt wird. SABIN, EICHENWALD und FELDMAN (18) berichteten über 50 Frauen, die ein sicher toxoplasmotisches Kind hatten und heben hervor, dass nachher ohne Behandlung, trotz noch hohen Titern, gesunde Kinder zur Welt kamen. VERSÉ (54) und DONTENWILL und FINKE (26) machten bei ihren Patientinnen dieselbe Erfahrung. Die Ursache wiederholter Aborte oder Totgeburten sieht SCHWENZER (34) eher in einer Erythroblastose als Toxoplasmose. THALHAMMER (55, 28) hat seine frühere Ansicht, dass eine serologisch positive Frau nochmals ein geschädigtes Kind bekommen könne, geändert. Er hält es nunmehr für unwahrscheinlich, dass eine einmal infizierte Mutter mehrere kranke Kinder zu erwarten hat. Generell sind aber nicht alle dieser Ansicht. Es wurden Fälle veröffentlicht, bei denen rein auf Grund des klinischen Bildes und zum Teil von Titerbestimmungen eine Wiederholung der Erkrankung bei mehreren Kindern in derselben Familie für möglich gehalten wurde. Wir führen hier die von den Autoren gegebenen Schilderungen an.

PAUL (56) berichtet über folgenden Fall: (Familie 11)
Das erste Kind zeigte nach dem Säuglingsalter eine Debilität. Mit 7 Jahren traten Fieber und ein Ikterus auf. Nach einem Jahr kamen Absence-

zustände, Tremor und epileptiforme Anfälle hinzu. Später machten sich bemerkbar: Benommenheit, Steh- und Gehunvermögen, Sprachverlust, Konvulsionen, Dermographismus, Reflexsteigerungen, Hypertonie der Extremitätenmuskulatur und Allgemeinparalyse. Toxoplasmosereaktionen wurden nicht angestellt.

Das ein Jahr später geborene zweite Kind war gesund.

Nach acht Jahren wurde das dritte Kind geboren, bei dem sich die Erkrankung in ähnlicher Weise wie beim ersten abspielte. Der Titer der Mutter wurde damals, wie auch der des gesunden zweiten Kindes, erstmals bestimmt. Er betrug bei beiden 1: 512. Der SFT des dritten Kindes war 1: 1 024. Als Säugling hatte es oft Durchfall und gedieh schlecht. Nach zwei Jahren kamen starker, kontinuierlicher Speichelfluss und zeitweises Erbrechen dazu. Ausserdem fielen eine hochgradige Debilität und zunehmender Verlust der ausdrucksarmen Sprache auf. Später entwickelten sich: Antriebs- und Mimikarmut, Bewegungsverlangsamung, Dermographismus, Hypertonie der Extremitätenmuskulatur. Nach sieben Jahren: häufig kurzdauernde Fieberschübe, völliger Verlust der Sprache, angedeutet Fussklonie beiderseits, Imbezillität.

CAMPBELL (57) beschreibt den Fall einer klinisch gesunden Frau mit positiven Toxoplasmosereaktionen:
Beim ersten Kind fanden sich Chorioretinitis, Opticusatrophie, Hydrozephalus und geistige Schwäche. Es ist in einer Blindenschule.

Das zweite Kind soll an einem toxoplasmotischen Ikterus drei Tage nach der Geburt gestorben sein.

Das dritte Kind ist gesund. Bei ihm wurden postnatal nur Antikörper nachgewiesen. Titerhinweise wurden keine gegeben.

GLANZMANN (58) veröffentlichte folgendes klinische Beispiel:
Das erste Kind war mit 12 Jahren gesund.

Das zweite Kind starb mit 13 Monaten unter meningealen Erscheinungen.
Das dritte Kind starb ebenfalls mit 13 Monaten unter Krämpfen.
Beim vierten Kind fiel sofort nach der Geburt eine Spastizität der Extremitäten auf. Es blieb in der körperlichen und geistigen Entwicklung sehr zurück. Nach weiteren Beobachtungen, die bis zum siebten Lebensjahr reichten, ergaben sich Mikrozephalie, doppelseitige Mikrophthalmie und intrazerebrale Verkalkungen.
Das fünfte Kind starb mit 3 Jahren an Gehirnerscheinungen.
Angaben über die Mutter bezw. Titerangaben fehlten.

Nur in einem Fall liegt die autoptische Bestätigung für das mehrmalige Vorkommen toxoplasmotischer Kinder bei ein- und derselben Frau vor. GENZ (59) berichtet über eine Patientin, die innerhalb von eineinhalb Jahren zwei Kinder an parasitologisch und autoptisch nachgewiesener Toxoplasmose verlor. Er kommt deswegen zu der Ansicht, dass die Infektionsgefährdung mehrerer Kinder durch die latent erkrankte Mutter nicht ganz verneint werden kann.

Noch umstrittener ist die Toxoplasmose als Ursache gehäufter Aborte. Die meisten der Autoren (8, 16, 18, 32, 34, 60) äussern sich ablehnend. Anderer Auffassung ist LANGER (43,45). Er findet die immer häufigeren Fehlgeburten nach der Geburt eines an Toxoplasmose erkrankten Kindes auffällig. Bei fünf Frauen mit gehäuften Aborten konnte er eine andere Ursache ausschliessen und erreichte durch eine Toxoplasmosebehandlung in vier Fällen einen normalen Verlauf der Gravidität. Als Beispiel sei einer seiner Fälle geschildert:

W.H. 55/135 31 Jahre alt.
Februar 1951 Abort im III. Monat.
Juli 1951 Abort im II. Monat. Die Frucht war stark mazeriert.
Im selben Jahr hatte die Patientin eine Halbseitenlähmung unklarer Genese,

die sich nach 5 Wochen wieder zurückbildete.
Oktober 1952 Abort im IV. Monat. Der SFT war stark positiv.
Es wurde Aureomycin verabreicht.
Bei der vierten Schwangerschaft im März 1955 war der SFT 1: 64.
Es wurde über 3 Tage 8 g Supronal täglich verabreicht. Bei der Titerkontrolle im Juni war der SFT 1: 4. Die Gravidität wurde ausgetragen und ein gesundes Kind geboren.

Auch SULAK (61) bejahte die Toxoplasmose als Ursache von gehäuften Aborten und führte dazu eigene Fälle an.
Fall 3 Z.B. 25 Jahre. Zyklus regelmässig.
1943 erste Gravidität mit normalem Verlauf und gesundem Kind.
1945 im VI. Schwangerschaftsmonat plötzlich starke Unterleibsschmerzen mit Blutungen und Abort.
1946 im VI. Monat dieselben Beschwerden. Es kam zur Frühgeburt.
Das Kind starb nach einem Tag.
1948 febriler Abort im III. Monat.
Im selben Jahr kam es im III. Monat zur vierten Fehlgeburt.
1951 wurde bei einer erneuten Gravidität im II./III. Monat eine stark positive Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose festgestellt.
Nach einer Behandlung mit Aureomycin, Terramycin, Cibazol und Atebrin kam es zur normalen Geburt eines gesunden Kindes.

JOHN (62) berichtete von zwei Schwangeren mit positiven Toxoplasmosereaktionen, die im gleichen Haus wohnten und beide Fehlgeburten hatten. Die Ehemänner zeigten ebenfalls positive Titer. Als Quelle dieser Hausinfektion wurde ein Hund angegeben, der einmal an Staupe mit einem Hautausschlag erkrankt gewesen sei.

Die erste, 28jährige, bisher gesunde Frau hatte im September 1951 den ersten Abort. Die Abrasio ergab fetale Zotten mit subakuter Endometritis purulenta.

Im April 1952 trat ein Abort ein mit demselben Abrasionsbefund.
Im September 1952 wurden nach einem Abort Mens II eine Rhesusfaktorenüberprüfung und eine Wassermannsche Probe durchgeführt. Beide waren in Ordnung.
Mitte des Jahres 1953 kam es zu einer Frühgeburt (Mens VII) eines 33 cm langen, faultoten Kindes bei Hydramnion. Es bestanden folgende Missbildungen: Eventratio der Thorax- und Bauchorgane, Fehlen eines Armes, Fehlen zweier Finger, Hermaphroditismus femininus. Die Komplementbindungsreaktion war bei der Mutter positiv.

Im Januar 1955 trat eine neue Schwangerschaft ein. Im II. Monat kam die Patientin zur internen und gynäkologischen Untersuchung. Es konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Es wurde Proluton-Depot und Lutozyclin M verabreicht. Im August wurde ein Anstieg des SFT auf 1: 256 beobachtet und als akuter Schub einer latenten Toxoplasmose gewertet. Es wurden über 12 Tage insgesamt 80 g Solu-Supronal injiziert. Vier Wochen später gab man noch 50 g Supronal per os. Termingerecht erfolgte dann im Oktober die Geburt eines 3 650 g schweren, gesunden Kindes. Die Plazenta zeigte keine entzündlichen Veränderungen. Der SFT betrug bei der Mutter 1: 256, die KBR 1: 5,
beim Kind 1: 16, die KBR ∅ .

Bei der zweiten Frau handelte es sich um die 25jährige, ebenfalls bis dahin gesunde Schwägerin der ersten Patientin.
1954 hatte sie einen Abort im III. Monat. Bei der Abrasio wurde kein pathologischer Befund erhoben.
Im VII. Monat der zweiten Gravidität stellte man einen SFT von 1: 256 und eine vierfach positive KBR fest. Daraufhin wurde mit einer Gesamtdosis von 80 g Supronal per os behandelt. Das im Dezember 1955 geborene Kind mit einem Gewicht von 3 600 g war gesund.

In der Literatur existiert also nur der eine Fall von GENZ (59), wo

eine konnatale Toxoplasmose bei ein- und derselben Frau tatsächlich zweimal nachgewiesen ist. Alle anderen Anamnesen entbehren der parasitologischen oder pathologisch anatomischen Beweise. Sie werden daher auf Grund ihres klinischen Bildes allein als nicht ausreichend gesichert bewertet (9, 12, 28, 34). Gehäufte Aborte sind kein absoluter Hinweis auf das Vorliegen einer Toxoplasmose. Da es nicht gelungen ist, im Embryo selbst Erreger nachzuweisen, kann bis jetzt höchstens eine Plazentarschädigung mit Auswirkung auf die Frucht angenommen werden. Die Mehrzahl der Autoren (8, 16, 18, 26, 29, 32, 34, 60, 63) lehnt heute eine wiederholte Fruchtschädigung bei mütterlicher Toxoplasmoseinfektion ab. Andere (41, 43, 52, 56, 59, 61, 99) sind der Meinung, dass es bei einer mütterlichen Toxoplasmose auch in mehreren Graviditäten zu einer Schädigung der Frucht kommen kann. Diese Ansicht wird 1960 auch vom Bundesgesundheitsamt (101) vertreten.

D. Über die Behandlung

I. Entwicklung der Therapie

Schon bei ihren ersten Versuchen, die Toxoplasmen medikamentös anzugehen, fanden SABIN und WARREN (64) in den Sulfonamiden das Mittel, das auch heute noch die beste Wirkung zeigt. Sie konnten damit im Tierversuch an Mäusen einen therapeutischen Effekt erzielen, der zuerst im Experiment in vitro ausgeblieben war. Nach Absetzen des Medikamentes starben jedoch 50% der Tiere an Rezidiven (19). Es wurde deshalb eine genügend lange Behandlungsdauer verlangt (8). Die Tiere blieben nach der klinischen Heilung Toxoplasmenträger, so dass man annahm, dass die Sulfonamide nur die Entwicklung der extrazellulären Toxoplasmen hemmen, die Pseudozysten dagegen sulfonamidresistent sind. Nach SUMMERS (65) greifen die Sulfonamide bei den Toxoplasmen an derselben Stelle wie bei empfindlichen Bakterien an. Sie verdrängen die Paraaminobenzoesäure und Folsäure aus den Erregern. DON EYLES und COLEMAN (66) testeten die verschiedenen Sulfonamide an der weissen Maus und fanden Sulfapyrimidine, Sulfamethazine, Sulfamerazine und Sulfadiazine am wirksamsten. Sulfathiazol zeigte zwar den besten Effekt, war aber, um ein Wirkungsoptimum zu erreichen, in einer toxischen Dosis nötig (67).

1951 berichteten dann FRANKE und HORST (68) über den therapeutischen Erfolg mit Sulfonamiden bei elf akuten, durch Erregernachweis gesicherten Erwachsenentoxoplasmosen.

Da die Toxoplasmen in ihren Eigenschaften den Protozoen gleichen, untersuchten SABIN und WARREN (69) die protozoenwirksamen Mittel. In vitro waren sie von geringem, im Tierexperiment jedoch ohne Erfolg. Dieselbe Erfahrung machte man bei den Versuchen mit Antibiotica.

BOGACZ (70) und auch MC COWEN (71) konnten lediglich mit Erythromycin ein gewisses Resultat erzielen.

Ein sichtbarer Erfolg gelang BIOCCA (72) bei der Gabe von Sulfonen. Sie waren aber nur in einer höheren Dosierung wirksam, so dass alle diese Mittel in ihrer praktischen Anwendungsmöglichkeit hinter den Sulfonamiden zurückblieben.

Über die Wirksamkeit der Chlortetracycline auf Toxoplasmen war man sich länger nicht einig. WESTPHAL (73) beobachtete einen Titerabfall nach vorherigem geringem Anstieg auf Aureomycin und glaubte, nun in ihm ein Mittel zur Behandlung der latenten Infektion zu besitzen. MOHR (74) und BAMATTER (9) bestätigten die Beobachtung WESTPHALs. Sie stellten jedoch nach einigen Monaten einen erneuten Titeranstieg fest. Therapeutisch konnte mit Aureomycin kein Erfolg erzielt werden (75).

1952 berichteten DON EYLES und COLEMAN (76) über die Wirksamkeit der 2,4 - diamino - pyrimidine und hoben darunter hauptsächlich das Pyrimethamin = Daraprim hervor. Es traten keine so häufigen Rückfälle wie nach der Sulfonamidtherapie auf. In 3 von 70 Fällen wurde durch Daraprim bei hoher Dosierung ein schwerer toxischer Schaden verursacht. Es sind daher häufige Blutbild- und Urinkontrollen notwendig. Normalerweise sind jedoch 25 mg täglich auch bei langer Anwendung unschädlich (66).

Ein Jahr später veröffentlichten DON EYLES und COLEMAN (77) den experimentellen Behandlungserfolg der Kombination von Daraprim und Sulfonamid bei der Maus. Diese kombinierte Form erbrachte im Experiment doppelt so viele Heilungen wie ein Mittel allein (78). DON EYLES (66) schrieb: "The efficacy of combined pyrimethamine and sulfonamide therapy, as demonstrated in animal toxoplasmosis and confirmed by the favorable response of our patient, indicates this to be the current treatment of choice for toxoplasmosis".

Diese Behandlungskombination wird heute von allen Autoren als die erfolgreichste bezeichnet. KRÄUBIG (12) schreibt dem Supronal eine toxoplasmostatische, dem Daraprim eine toxoplasmocide Wirkung zu. Er führt eine Behandlungsart nach PIEKARSKI (79) an:

Daraprim :	3 Tage 2mal 25 mg
	14 Tage 1mal 25 mg
	6 Tage 1mal 25 mg jeden 2. Tag
Supronal :	32 - 48 g im Anschluss an das Daraprim.

Therapie nach MOHR (80) :

Daraprim :	10 - 12 Tage 2mal 25 mg nach den Mahlzeiten
Supronal :	8 Tage 5mal 2 Tabl. ab dem 4. Tag der Daraprimgabe.

MOHR (81) riet 1955 ausserdem zur Erzeugung eines künstlichen Fiebers durch Pyriferstösse. Die Temperaturerhöhung soll eine Umstimmung des Organismus bewirken und dadurch eine Steigerung der Abwehrkraft hervorrufen.

II. Indikation und Durchführung der Behandlung bei Schwangeren

Die konnatale Toxoplasmose ist heute eine häufigere und ernstere Erkrankung als die angeborene Lues. THALHAMMER (16) führt 17% aller angeborenen Hirnschäden auf sie zurück. Die Behandlung des Kindes muss bereits pränatal diaplazentar erfolgen, da bei der Geburt der Schaden schon irreparabel ist (82). Es sollten daher alle Schwangeren überwacht werden, um eine aktive mütterliche Toxoplasmose gleich erfassen zu können.

Mit Hilfe der serologischen Reaktionen wird die Indikation zur Schwangerenbehandlung in folgenden Fällen gestellt (12, 28, 34):

1. Bei frischer Infektion während der Gravidität (Aufstellen einer Titerverlaufskurve).

2. Bei deutlichem Titeranstieg oder Titerabfall während der Gravidität. Die Titerschwankung muss auffallend sein, da verschiedene Autoren (54, 83) während der normalen Gravidität einen unspezifischen Titeranstieg beobachteten.

3. Bei ausgesprochen hohem Antikörpertiter ab 1: 1 024 oder mehr (16, 30, 80). Ein Titer kann zwar jahrelang hoch bleiben, doch fällt die Unterscheidung schwer, ob es sich hier um eine frische Infektion, einen unspezifischen Titeranstieg durch die Schwangerschaft oder um einen schon lange bestehenden hohen Titer handelt.

4. Bei einer klinisch manifesten Toxoplasmose während der Gravidität.

5. Eine Behandlung der Mutter ist auch unmittelbar nach der Geburt eines an konnataler Toxoplasmose erkrankten Kindes anzuraten.

In der Schwangerschaft wird die Behandlung am besten im III./IV. und wenn nötig nochmals im VII./VIII. Monat durchgeführt (84), da die Übertragung auf die Frucht erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte erfolgt und ausserdem im Stadium der Organogenese eine Keimschädigung durch Medikamente möglich ist (12). Die übliche Dosis von Sulfonamid und Daraprim ist für Mutter und Kind jedoch unschädlich (28, 52).

E. Problem und Diskussion der Prophylaxe

Nachdem die hohe toxoplasmotische Durchseuchungszahl von etwa 50% bei Frauen im gebärfähigen Alter bekannt wurde, betrieb man in Europa eine intensive prophylaktische Therapie. WESTPHAL und SCHULTZ (85) fanden bei 10 von 13 Frauen nach einer Totgeburt positive Sabin-Feldman-Reaktionen von 1: 25 bis 1: 400 und führten daher zunächst 75% aller Totgeburten auf eine latente Toxoplasmose der Mutter zurück. Dies zeigt die viel zu hohe Bedeutung, die man ursprünglich der latenten Infektion beimass. Man diskutierte sogar die Frage der Interruptio bei Schwangeren, die schon ein konnatal toxoplasmotisches Kind geboren hatten (55, 86).

In Amerika war man immer der Meinung, dass nur eine frische Toxoplasmose eine Indikation zur Behandlung darstellt (18). Nachdem dann nachgewiesen wurde, dass es wohl lokale Rezidive mit Erregerausschwemmung aus einigen Pseudozysten gibt, mit einer Reaktivierung einer einmal abgelaufenen Toxoplasmose in der Regel jedoch nicht zu rechnen ist, wurde man auch bei uns in der Anwendung der Prophylaxe zurückhaltender (12, 16, 19). THALHAMMER (87) ging davon aus, dass nur eine frische Toxoplasmose zur Zeit der zweiten Schwangerschaftshälfte übertragen wird und fand nach seiner Berechnung bei einer angenommenen Durchseuchung von 76% eine theoretische Häufigkeit von 6 konnatalen Toxoplasmosen auf 1 000 Geburten. In Wirklichkeit liegen die pathologisch anatomisch bewiesenen Erkrankungen niedriger. DIETEL (88) zum Beispiel beobachtete unter 10 000 Entbindungen nur 2 sichere Toxoplasmosefälle. Das stimmt mit den gefundenen Werten von HOLMDAHL (32) in Schweden überein. So wurde die Notwendigkeit einer Toxoplasmosesicherheitskur bei einer latent infizierten Schwangeren bald allgemein abgelehnt (16, 45, 52, 81).

Allerdings waren im Jahre 1959 noch mehrere Autoren (43, 80, 89) der Ansicht, dass bei einer seropositiven Frau, die schon ein an konnataler Toxoplasmose erkranktes Kind oder mehrere Aborte unklarer Genese hatte, eine vorbeugende Behandlung in der nächsten Schwangerschaft indiziert ist. FRANKE (41) und LANGER (45) glauben an eine mögliche Aktivierung der Erkrankung durch die Graviditätsbelastung. Ausserdem weist LANGER (45) darauf hin, dass es bei 5 von 11 seiner Patientinnen mit gehäuften Aborten nach einer Toxoplasmosebehandlung zu einer weiteren Schwangerschaft kam und davon in 4 Fällen gesunde Kinder geboren wurden. WEISSE (89) berichtet über den Behandlungserfolg bei 19 von 21 Frauen mit mehreren Fehlgeburten und RANFT-HÄUSSLER (52) über 5 Patientinnen, bei denen nach einer Daraprim-Supronal-Kur die Geburt gesunder Kinder erfolgte.

FINKE (90) empfahl bei einer auf Toxoplasmose verdächtigen Anamnese die Durchführung einer Sicherheitskur u.a. aus psychologischen Gründen für die Mutter. Dagegen glaubt KRÄUBIG (12) an einen psychischen Insult durch solche therapeutischen Massnahmen und hält es daher nicht für vertretbar, Frauen mit habituellen Aborten nur wegen eines positiven Toxoplasmosetiters zu behandeln. Im Gegensatz zu LANGER (43), RANFT-HÄUSSLER (52), WEISSE (89) und SCHULTZ (100) befürwortet er, wie auch JOHN (62) und CATEL (91), lediglich eine Prophylaxe in der nächsten Schwangerschaft, wenn vorher ein manifest toxoplasmosekrankes Kind geboren wurde.

PHILIPP (92) rät zur grössten Zurückhaltung in der Anwendung der Prophylaxe. Andere (93, 94) erklären sie für unnötig und zwecklos, da sie der Ansicht sind, dass eine Toxoplasmose nur einmal bei frischer, während der Schwangerschaft erfolgter Infektion übertragen werden kann (8, 13, 26, 28, 32, 34, 60, 95, 96, 97, 98).

Das Bundesgesundheitsamt (101) rät 1960 zur prophylaktischen Toxoplasmosebehandlung einer infizierten Frau mit einer verdächtigen Anamnese, da auch bei einer weiteren Schwangerschaft mit Rezidiven gerechnet werden muss und eine Schädigung der Frucht möglich zu sein scheint.

Unsere Ansicht stimmt mit der des Bundesgesundheitsamtes überein. Auch wir haben in den letzten Jahren, wie der Bericht über unsere Fälle zeigt, den Standpunkt eingenommen, dass es vorsichtiger ist, eine seropositive Frau, die ein an konnataler Toxoplasmose erkranktes Kind oder mehrere durch Toxoplasmose verdächtige Fehlgeburten hatte, prophylaktisch zu behandeln. Unbedingt nötig ist eine Behandlung, wenn es,wie im Fall V, zu einem deutlichen Titeranstieg während der Schwangerschaft kommt.

Wir haben die Toxoplasmosesicherheitskur bei sechs Patientinnen ausserhalb der Schwangerschaft und bei einer siebten während der Gravidität durchgeführt. Zur Behandlung verabreichten wir in sechs Fällen als Sulfonamid Supronal oder Gantrisin in einer Tagesdosis von 2 - 6 g über 7 - 10 Tage kombiniert mit Daraprim in einer Tagesdosis von 25 mg 10 - 14 Tage lang. In drei Fällen wurden zusätzlich Pyriferstösse durchgeführt. Alle diese Behandlungen verliefen ohne Schaden für die Mutter. Bei der graviden Patientin im Fall V, die wegen einer früheren Schwangerschaftseklampsie im III. und im VI. Monat nur mit täglich 25 mg Daraprim jeweils 7 Tage lang behandelt wurde, ist auch das Kind nicht geschädigt worden.

F. Zusammenfassung

Nach Kenntnis der hohen toxoplasmotischen Durchseuchung von über 50% bei Frauen im gebärfähigen Alter entstand die wichtige Frage nach der Häufigkeit und Art der Übertragung der Toxoplasmose auf die Frucht während einer Schwangerschaft. Durch umfangreiche Tierversuche wurde dann der Vorgang des diaplazentaren Erregerübertrittes auf den Feten aufgeklärt. Erst nach dem physiologischen Abbau der mütterlichen Deziduazellen, der sich vom Ende des III. bis zum VI. Schwangerschaftsmonat erstreckt, vermögen die Toxoplasmen während einer Parasitämie der Mutter die Plazenta zu durchdringen und auf die Frucht überzugehen. Je nach Ausmass der fetalen Infektion kann es dann zum Abort, zur Totgeburt oder zur konnatalen Erkrankung des Kindes kommen.

Eine Fruchtschädigung in der ersten Schwangerschaftshälfte kann nach den heutigen Kenntnissen höchstens indirekt über eine Ernährungsstörung infolge einer entzündlichen Veränderung der Nidationsorgane durch Toxoplasmen erfolgen, da ein Erregerübertritt auf den Embryo vor Abbau der Plazentarscheidewand weder beim Tier noch beim Menschen beobachtet wurde. Es ist bis jetzt beim Menschen zweimal gelungen, Toxoplasmen in der Plazenta oder im Curettagematerial eines Spontanabortes nachzuweisen.

Die Frage, ob eine Frau mehrere toxoplasmotische oder durch Toxoplasmose bedingte Fehlgeburten haben kann, ist noch umstritten. In der Literatur wird über eine Reihe von sehr verdächtigen und einen gesicherten Fall von Fruchtschädigung durch Toxoplasmose in mehreren Schwangerschaften berichtet. Die Meinungen über die Notwendigkeit einer prophylaktischen Behandlung bei toxoplasmoseinfizierten Frauen sind jedoch geteilt. Die Mehrzahl der Autoren vertritt die

Ansicht, dass eine Toxoplasmose nur einmal bei frischer, während der Schwangerschaft erfolgter Infektion übertragen werden kann. Sie lehnen deshalb eine Prophylaxe ab. Andere dagegen glauben, dass es bei einer latent infizierten Frau durch die Graviditätsbelastung zur Reaktivierung der Toxoplasmose und in mehreren Schwangerschaften zur Schädigung der Frucht kommen kann. Sie befürworten daher, wie das Bundesgesundheitsamt, eine prophylaktische Behandlung bei Frauen, die schon ein konnatal toxoplasmotisches Kind geboren haben oder in der Anamnese gehäufte, auf Toxoplasmose verdächtige Fehlgeburten hatten.

Auch wir haben den Standpunkt eingenommen, es sei vorsichtiger, bei einer seropositiven Frau, die ein toxoplasmosekrankes Kind geboren hat oder mehrere Fehlgeburten hatte, nach Ausschluss anderer Aborsachen erstens eine prophylaktische Kur ausserhalb der Schwangerschaft und zweitens bei erneuter Gravidität zwischen dem III./IV. und VI./VII. Monat durchzuführen. Durch die Sicherheitskur sind in unseren Fällen keine Schädigungen bei Mutter und Kind entstanden.

Literaturverzeichnis

LAVERAN, A. — zit. in HELLBRÜGGE, TH. Konnatale Toxoplasmose. Werkverlag E. Banaschewski München Gräfeling 1957

NICOLLE, C., MANCEAUX, L. — zit. in THALHAMMER, O. Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Maudrich Verlag Wien 1957

SABIN, A.B. — Sience 85, 336 (1937)

SABIN, A.B., OLITSKY, P.K. — Sience 85, 336 (1937)

WOLF, A., COWEN, D. — zit. in Kongress-Zbl.f.ges.inn.Med.

WOLF, A., COWEN, D., PAIGE, H.B., — Sience 89, 226 (1939)

PINKERTON, H., WEINMANN, D. — Arch. Of Path. 30, 374 (1940)

FRENKEL, J.K. — J. Am. Med. Assoc. 140, 369 (1949)

BAMATTER, F. — Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 3, 652 (1952)

FRANKE, H. — Klinik der Gegenwart 1, 1 (1955)

FRENKEL, J.K. — zit. in ANDREAS, H. Zbl.f.Gyn. 75, 1700 (1953)

KRÄUBIG, H. — Med.Klinik 55, 254 (1960)

FLAMM, H. — Die pränatalen Infektionen des Menschen. G. Thiemeverlag Stuttgart 1958

BÜCHNER, F. — Spezielle Pathologie. Verlag Schwarzenberg 1956

THALHAMMER, O. — Wien.med.Wschr. 23, 499 (1958)

THALHAMMER, O. — Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Maudrich Verlag Wien 1957

JACOBS, L., FAIR, J.R. BICKERTON, J.H. — Arch. Ophthal. 51, 287 (1954)

SABIN, A.B., EICHENWALD, H., FELDMAN, H.A., JACOBS, L. — J. Am. Med. Assoc. 150, 1063 (1952)

19	SABIN, A.B.	Am. J. Ophthal. 33, 1255 (1950)
20	SABIN, A.B., WARREN, J.	Proc. Soc. Exper. Biol. A.Med. 51, 11 (1942)
21	WARREN, J., RUSS, S.B.	Proc. Soc. Exper. Biol. A.Med. 67, 85 (1948)
22	MAC FARLANE, J.O., RUCHMANN, I.,	Proc. Soc. Exper. Biol. A.Med. 67, 1 (1948)
23	WESTPHAL, A.	Ztschr.f. Tropenmed. u.Parasit. 3, 191 (1951/52)
24	PIEKARSKI, Z.	Zbl. f. Gyn. 74, 1360 (1952)
25	WESTPHAL, A., MOHR, W.	in WESTPHAL, A. Ztschr.f. Tropenmed. u. Parasit. 3, 326 (1952)
26	DONTENWILL, W., FINKE, L.	Die Med. 26, 906 (1954)
27	SABIN, A.B., FELDMAN, H.A.	zit. in ARESIN, N., in WILDFÜHR, G Toxoplasmose. G.Fischer Verlag Jena 1954
28	THALHAMMER, O.	Dtsch.med. Wschr. 5, 177 (1960)
29	DIETEL, H.	Zbl. f. Gyn. 80, 910 (1958)
30	VIVELL, O., BUHN, W.H.	Ärztl. Forschung 7, 326 (1953)
31	GARD, S., MAGNUSSON, J.H.	Acta Med. Scand. 141, 59 (1951)
32	HOLMDAHL, M.D.	Obst. in Gyn. 60, 765 (1953)
33	FELDMAN, H.A., MILLER, L.T.	Ann. N.Y. Acad. Sc. 64, 180 (1956/57)
34	SCHWENZER, A.	Die Med. 37, 1429 (1958)
35	EICHENWALD, H.	Am. J. Dis. Child. 83, 73 (1952)
36	TOLENTINO, P.	Scien. Med. Ital. 3, 743 (1954)
37	FRENKEL, J.K.	Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 215 (1956/57)
38	COWEN, D., WOLF, A.	J. Exper. Med. 92, 393 (1950)
39	HELLBRÜGGE, TH.	Konnatale Toxoplasmose. Werk-Verlag Dr.E. Banaschewski München-Gräfeling 1957
40	JOHNSON, L.V.	zit. in BAMATTER, F. Ergeb.d. inn.Med. u. Kinderheilk. 3, 652 (1952)
41	FRANKE, H.	Verh. dtsche. Ges.f. inn. Med. 58, 262 (1952)

42	MOHR, W.	Verh. dtsche. Ges.f. inn.Med. 58, 262 (1952)
43	LANGER, H.	Geburtsh. u. Frauenhk. 19, 881 (1959)
44	SCHULTZ, W., BAUER, H.	Klin. Wschr. 30, 850 (1952)
45	LANGER, H.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 851 (1957)
46	WILDFÜHR, G.	Toxoplasmose. Forschungs- und Untersuchungsergebnisse aus den Leipziger Universitätskliniken und Instituten. G. Fischer Verlag Jena 1954
47	WILDFÜHR, G., HUDEMANN, H.	Ztschr. f.Kinderhk. 74, 320 (1954)
48	GARD, S., MAGNUSSON, J.H., HAGBERG, E.	Acta Paed. 41, 15 (1952)
49	DOERR, W.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1063 (1957)
50	WERNZ- BRUMBY, E.	Zbl. f. Gyn. 75, 1456 (1953)
51	BLEIER, W.	Zbl. f. Gyn. 75, 1799 (1953)
52	RANFT- HÄUSSLER, A.	Arch. f. Gyn. Mün. 189, 132 (1957)
53	EICHENWALD, H.	zit. in HELLBRÜGGE, TH. Konnatale Toxoplasmose. Werk-Verlag Banaschewski München 1957
54	VERSÉ, H.	Mschr. f.Kinderhk. 105, 201 (1957)
55	THALHAMMER, O.	Öster. Wschr. f.Kinderhk. 6, 99 (1951)
56	PAUL, J.	Mschr. Kinderhk. 100, 10 (1952)
57	CAMPBELL, A.M.G.	Proc. Roy. Soc. Med. 46,891 (1953)
58	GLANZMANN, E.	Bull. Schweiz. Akad.d.med.Wissensch. 2, 345 (1947)
59	GENZ, H.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1062 (1957)
60	LELONG, M.	Rev. D^{t} Hyg. Et De Méd. Soc. 7, 71 (1959)
61	SULAK, B.	Zbl. f. Gyn. 77, 46 (1955)

62	JOHN, H.	Zbl. f. Gyn. 78, 1273 (1956)
63	WILLIS, R.A.	The Borderland Of Embryology And Pathology. London Butterworth And Co 1958
64	SABIN, A.B., WARREN, J.	J. Bact. 41, 80 (1941)
65	SUMMERS, W.A.	Proc. Soc. Exper. Biol. A.Med. 66, 509 (1957)
66	WETTINGFELD, R.F., ROWE, J., DON EYLES, E.	Ann. Of Int. Med. 44, 557 (1956)
67	DON EYLES, E.	Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 252 (1956/57)
68	FRANKE, H., HORST, H.G.	Dtsch. med. Wschr. 76, 1049 (1951)
69	SABIN, A.B., WARREN, J.	Proc. Soc. Exper. Biol. A. Med. 51, 15 (1952)
70	BOGACZ, J.	J. Compt. rend. Soc. Biol. Paris 148, 276 (1954)
71	MC COWEN, M.C., CALLENDER, M.E., LAWLIS, J.F., BRANDT, M.C.	Am. J. Trop. Med. A. Hyg. 2, 212 (1953)
72	BIOCCA, E.	zit. bei DON EYLES, E. Ann. N.Y.Acad Sc. 64, 252 (1956/57)
73	WESTPHAL, A.	Zbl. f. Gyn. 74, 1356 (1952)
74	MOHR, W.	Zbl. f. Gyn. 74, 1359 (1952)
75	v.MASSENBACH	Zbl. f. Gyn. 74, 1382 (1952)
76	DON EYLES, E., COLEMAN, A.B.,	Pub. Health Rep. 67, 249 (1952)
77	DON EYLES, E., COLEMAN, A.B.,	zit. in Ann. Of Int. Med. 44, 557 (1956)
78	DON EYLES, E.	Am. Trop. Med. A. Hyg. 2, 429 (1953)
79	PIEKARSKI, Z.	zit. in KRÄUBIG, H. Med. Klinik 55, 254 (1960)
80	MOHR, W.	Dtsch. med. Wschr. 84, 1394 (1959)
81	MOHR, W.	Med. Klinik 50, 762 (1955)
82	CATEL, W.	Münch. med. Wschr. 99, 973 (1957)
83	ARESIN, N.	in WILDFÜHR, G. Toxoplasmose. G. Fischer Verlag Jena 1954
84	WEISSE, R.	Zbl. f. Gyn. 80. 1446 (1958)

85	WESTPHAL, A., SCHULTZ, W.	Dtsch. med. Wschr. 75, 1431 (1950)
86	FRANKE, H.	Therapie der Gegenw. 92, 401 (1953)
87	THALHAMMER, O.	Wien. klin. Wschr. 67, 697 (1955)
88	DIETEL, H.	Zbl. f. Gyn. 80, 466 (1958)
89	WEISSE, R.	Geburtsh. u. Frauenhk. 19, 374 (1959)
90	FINKE, L.	Zbl. f. Gyn. 80, 325 (1958)
91	CATEL, W.	Zbl. f. Gyn. 80, 464 (1958)
92	PHILIPP, E.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1063 (1957)
93	KIRCHHOFF, H.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1063 (1957)
94	DIETEL, H.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1063 (1957)
95	SABIN, A.B.	Am. J. Trop. Med. A. Hyg. 2, 360 (1953)
96	MAGNUSSON, J.H.	Zbl. f. Gyn. 75, 1726 (1953)
97	DELASCIO, D.	zit. in Zbl. f. Kinderhk. 63, 83 (1958)
98	FELDMAN, H.A.	Am. J. Trop. Med. A. Hyg. 2, 421 (1953)
99	SCHULTZ, W.	Zbl. f. Gyn. 74, 1356 (1952)
100	SCHULTZ, W.	Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1063 (1957)
101	BUNDESGESUNDHEITSAMT	Ärztl. Mitt. 45, 626 (1960)

Herrn Professor Dr. Dennig danke ich für die freundliche Erteilung des Themas und die Überlassung der Fälle.

Ebenso danke ich Frau Dr. L.M. Michaelsen für ihren Rat und ihre Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Lebenslauf

Am 2. Juni 1937 wurde ich, Ursula Hildegard Brixner, als Tochter des Diplomlandwirts Dr. Friedrich Brixner und seiner Ehefrau Gertrud geb. Greiner in Stuttgart geboren und evangelisch getauft.

Ich bin deutsche Staatsangehörige.

Nach dem Besuch der Volksschule in Backnang, Stuttgart, Erligheim und der Oberschule in Bönnigheim trat ich 1950 in das Private Evang. Mörike-Gymnasium in Stuttgart ein, an dem ich im Februar 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1956 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Medizin und bestand dort am 30. Juli 1958 die ärztliche Vorprüfung. Nach je einem klinischen Semester in Innsbruck und Freiburg i.B. studierte ich wieder an der Universität Tübingen, wo ich am 22. Dezember 1961 mit Ablegung des medizinischen Staatsexamens mein Studium beendete.